

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE LEPTINA NO FLUIDO PERI-IMPLANTAR DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Eduardo Augusto Pfau¹
Andresa Borges Soares²
Marcelo Henrique Napimoga²

PFAU, E. A.; SOARES, A. B.; NAPIMOGA, M. H. Avaliação da presença de leptina no fluido peri-implantar de pacientes diabéticos tipo 2 *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 17, n. 2, p. 99-104, maio/ago. 2013.

RESUMO: A leptina é um hormônio produzido principalmente pelo tecido adiposo capaz de regular a energia necessária para manter a homeostasia dos tecidos, tendo efeito regulatório sobre o sistema reprodutivo, neuroendócrino, imune e sobre o metabolismo ósseo. Sistemicamente, a leptina atua como um importante modulador da resposta do hospedeiro frente a estímulos infecciosos e inflamatórios, desencadeando no sistema imune, o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de macrófagos. Essas citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, IL-6 e TNF, quando encontradas no plasma em elevadas concentração têm sido consideradas fatores de risco para problemas cardiovasculares, obesidade e diabetes. Apesar de alguns trabalhos investigarem o papel da leptina na progressão da doença periodontal, o papel dessa adipocina não foi investigado no fluido peri-implantar. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi de avaliar e comparar os níveis de leptina no fluido peri-implantar de pacientes saudáveis (n=10), pacientes diabéticos tipo 2 controlados (n=10) e pacientes diabéticos tipo 2 não controlados (n=10). As amostras foram coletadas do interior do sulco peri-implantar clinicamente sadio dos participantes, com o auxílio de cones de papel estéreis, e em seguida analisadas pelo método do ELISA. Os resultados da concentração de leptina não foram diferentes estatisticamente entre os grupos de participantes segundo os testes ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey ($p>0,05$). Em conclusão, pode-se sugerir que a variação de taxa glicêmica encontrada entre os grupos (pacientes diabéticos e saudáveis) parece não interferir na condição de osseointegração e na taxa de leptina ao redor de implantes dentais saudáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Leptina; Implantes; Diabetes.

PRESENCE OF LEPTIN IN PERI-IMPLANT FLUID IN TYPE-2 DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT: Leptin is a hormone primarily produced by adipose tissue capable of regulating the energy required to maintain tissue homeostasis. It has a regulatory effect on the reproductive, neuroendocrine, immune system and on bone metabolism. Systemically, leptin acts as an important modulator of the host response against infectious and inflammatory stimuli, triggering the immune system, increasing the production of pro-inflammatory cytokines and activating macrophages. These pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF, when found in high concentrations in plasma, are considered a risk factor for cardiovascular disease, diabetes and obesity problems. Although some studies investigate the role of leptin in the progression of periodontal diseases, the role of this adipokine has not been investigated in peri-implant fluid. Thus, the aim of this study was to evaluate and compare the leptin levels in peri-implant fluid in healthy subjects (n = 10), controlled type-2 diabetic patients (n = 10) and uncontrolled type-2 diabetic patients (n = 10). Samples were collected from inside the peri-implant sulcus of clinically healthy participants, with the help of sterilized paper, and then analyzed under ELISA. The results of leptin concentration were not statistically different among the participant groups according to the one-way ANOVA followed by Tukey's test ($p>0.05$). In conclusion, it can be suggested that the glucose variation rate found among the groups (diabetic and healthy patients) seems not to interfere in the osseointegration condition and the rate of leptin around healthy dental implants.

KEYWORDS: Leptin; Implant; Diabetes.

Introdução

Desde os primeiros artigos relacionados à implantodontia a preocupação evidente sobre o risco de realizar cirurgias em pacientes com doenças sistêmicas (MOMBELLI; CIONCA, 2006). A Diabetes mellitus está associada a diversas complicações sistêmicas entre elas, a presença de retinopatia, nefropatia, complicações neurológicas, além do atraso na cicatrização dos tecidos. Na boca, esta patologia tem sido associada à cárie e periodontite. O aumento da susceptibilidade à doença periodontal ocorre devido à influência negativa da diabetes na resposta inflamatória, na alteração da defesa do hospedeiro mudando a microcirculação e prejudicando a cicatrização periodontal (TAYLOR, MANZ; BORGNAKKE; GRAVES et al., 2006).

Diabetes mellitus é um exemplo de doença endócrina mais prevalente associada com o aumento da perda dentária (FERREIRA et al. 2006). A literatura mostra resultados controversos sobre o tratamento com implantes em pacientes

diabéticos. Esta patologia é considerada como um fator de risco moderado para o tratamento de implante (ESPALLARGUES et al., 2001). Enquanto alguns autores consideram a diabetes como contra-indicação absoluta para o tratamento com implantes (OIKARINEN; RAUSTIA; HARTIKAINEN, 1995), outros a consideram como contra-indicação relativa (BUSER et al., 2000). O efeito biológico da diabetes na osseointegração foi avaliada por meio de estudos clínicos e experimentos laboratoriais (FIORELLINI et al., 2000; KOTSOVILIS; KAROUSSIS; FORMOUSIS, 2006; VON WILMOWSKY et al., 2011). Segundo Retzepi e Donos (2010) ao realizarem experimentos em ratos diabéticos, constataram que a formação de novo osso ao redor do implante dentário resultou em tecido ósseo imaturo e com desenvolvimento mais lento que nos ratos saudáveis.

A leptina é uma proteína que executa o papel de hormônio. Possui um peso molecular de 16-kDa e é predominantemente produzida por adipócitos (ZHANG et al. 1994). Essa adipocina também exibe numerosos efeitos pleiotróficos in-

¹Professor do Curso de Graduação em Odontologia. Universidade Paranaense-UNIPAR, Umuarama, PR, Brasil.

²Doutor (a), Departamento de Patologia Oral do Instituto São Leopoldo Mandic e Centro de Pesquisa, Campinas, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Augusto Pfau, Av. Angelo Moreira da Fonseca n.5651, zona 1A, Umuarama, PR, Brasil. CEP-87.504-050. Tel.: +55 44 36225074, E-mail adress: epfau@unipar.br

cluindo: angiogênese, formação óssea, participação em processos de reprodução e regulação de funções imunes, além de controle do peso corporal (FAGGIONI; FEINGOLD; GRUNFELD, 2001). Durante os processos infecciosos e inflamatórios, a leptina regula a proliferação de linfócitos T, e a produção de citocinas (YILMAZ et al., 2008). No tecido ósseo essa adipocina também atua, por meio da estimulação direta da diferenciação dos osteoblastos (BALDOCK 2011). Johnson e Serio (2001) encontraram valores mais expressivos de leptina no interior de tecidos gengivais saudáveis em sulco com profundidade de sondagem de até 3 milímetros. Conforme a profundidade de sondagem aumentava, esses valores apresentavam-se menores.

Até o momento não há relatos de estudos envolvendo a avaliação dos níveis de leptina em implantes dentários. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os níveis de leptina presentes no fluido perimplantar de implantes clinicamente saudáveis, coletado de pacientes sistemicamente saudáveis, pacientes diabéticos tipo 2 controlados e pacientes diabéticos tipo 2 não compensados.

Materiais e Método

Seleção dos pacientes

O grupo de participantes envolvidos neste estudo foi constituído por 30 pacientes, com idade entre 40 e 70 anos, sendo 16 homens e 14 mulheres selecionados na Clínica de Especialização em Implantodontia da Universidade Paranaense- UNIPAR- Umuarama-Paraná. Esses pacientes foram informados pelo próprio pesquisador sobre o objetivo da pesquisa e logo em seguida, aqueles que voluntariamente concordaram, receberam e assinaram o termo de consentimento e livre esclarecido, o qual foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o protocolo nº. 2011/0100.

Os pacientes participantes deste estudo eram portadores de implantes osseointegrados por um período de 1 ano em função mastigatória e durante a avaliação clínica esses implantes deveriam estar saudáveis, diagnosticados através da sondagem do sulco perimplantar. Cada paciente participante foi submetido a um exame clínico, executado por apenas um examinador previamente calibrado, utilizando-se a sonda periodontal plástica Colourvue PCVNCKIT6 (Hu-Friedy Mfg.Inc- Chicago, IL- EUA) para diagnosticar a condição de saúde perimplantar. A avaliação da saúde perimplantar foi realizada por meio da observação da profundidade de sondagem ≤ 3 mm e, ausência de sangramento e inflamação do tecido marginal ao redor do implante. Os parâmetros clínicos utilizados para auxiliar no diagnóstico foram de acordo com Ainamo e Bay (1975), onde o índice de placa visível (IP) foi dado como (0) na ausência e (1) na presença de depósito de biofilme dental na região adjacente ao tecido perimplantar. O índice de sangramento à sondagem perimplantar recebeu valor (0) na ausência e (1) na presença de sangramento visível após percorrer a sonda periodontal no sulco perimplantar. Profundidade de sondagem (PS) obtido em milímetros (mm) por meio da inserção da sonda periodontal no espaço presente entre a mucosa perimplantar e o implante, sendo resultado da medida da distância da margem da mucosa até o fundo da bolsa ou sulco perimplantar.

A aferição do estado glicêmico dos participantes foi verificada por meio de exames laboratoriais de glicemia em jejum e hemoglobina glicada realizados no máximo 15 dias anterior à coleta das amostras. Os voluntários foram divididos em 3 grupos:

Grupo (1) 10 indivíduos sistemicamente saudáveis,

Grupo (2) 10 pacientes diabéticos compensados (hemoglobina glicada HbA1c $< 7\%$) e,

Grupo (3) 10 pacientes diabéticos não compensados (hemoglobina glicada HbA1c $\geq 7\%$) de acordo com (KAR-DESLER et al., 2010).

Todos os pacientes diabéticos que participaram desse estudo encontravam-se regularmente em tratamento ou acompanhamento prévio com endocrinologista, e foram diagnosticados, há mais de um ano, como portadores do diabetes tipo 2.

Foram excluídos desse estudo, indivíduos com outras doenças sistêmicas como distúrbios cardiovasculares; doenças do sistema imune; doenças de coagulação; doenças psiquiátricas e neurológicas; pacientes tratados com radiação recentemente (período de dois anos); pacientes tratados com quimioterapia recentemente (período de dois anos); fumantes; gestantes; lactantes; pacientes com história de abuso de álcool e drogas; pacientes com pobre controle de placa e/ou doenças inflamatórias localizadas nos tecidos peri-implantares. O uso de qualquer medicação que não fosse indicada exclusivamente pelo médico responsável pelo tratamento do diabetes, e o uso de antibióticos por um período menor que 6 meses, também foi motivo de exclusão da pesquisa.

Seleção do sítio de coleta

A coleta das amostras foi realizada quinze dias após o exame clínico e solicitação dos exames laboratoriais e também, com o intuito de evitar possíveis interferências da sondagem, como por exemplo, a presença de sangue, nos componentes do fluido crevicular peri-implantar que se pretendia coletar. Foram selecionados para coleta os sítios saudáveis localizados na região anterior inferior ou anterior superior.

Coleta das amostras do fluido peri-implantar

Após a remoção do biofilme supragengival, o local dos implantes de onde foram obtidas as amostras recebeu um isolamento relativo feito por roletes de algodão estéreis e em seguida com o auxílio da seringa triplice, foram executados jatos de ar para eliminar qualquer possibilidade de contaminação por saliva. Após 2 minutos para afluxo do fluido crevicular peri-implantar, três cones de papel absorvente esterilizado Nº 40 (Endopoints®), foram introduzidos na região mais apical possível, dos sulcos peri-implantar, permanecendo por 40 segundos. Em seguida, os cones contendo as amostras coletadas foram armazenadas em tubos de plástico (Eppendorf®) contendo 200 µl de uma solução tampão fosfato (PBS) adicionada com um coquetel de inibidor de protease (Sigma-Aldrich, Saint Louis, Missouri, EUA) e armazenados a -20°C para posterior análise laboratorial.

Análise da leptina- preparo das amostras e teste ELISA

A verificação dos níveis de leptina nas amostras coletadas foi realizada por kits comercialmente disponíveis para o método imunoenzimático de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). O processamento das amostras foi desenvolvido em duplicata, e executado de acordo com as orientações do fabricante (R & D Systems, Minneapolis, MN). As amostras do fluido peri-implantar coletado foram descongeladas, agitadas em vortex por 1 minuto e centrifugadas por 10 minutos (12.000 xg) para eluição dos componentes do fluido crevicular peri-implantar. Em seguida as alíquotas foram colocadas na solução diluente do kit comercial. Cem microlitros (µl) dessa mistura, solução diluente e alíquota contendo as amostras do fluido peri-implantar foram adicionadas em cada poço e incubadas durante 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida, após uma sequência de 4 lavagens para remoção dos componentes não ligados, 200 µl de um anticorpo humano para leptina conjugado à biotina foram então adicionados a cada poço. Após um período de incubação de 1 hora em temperatura ambiente, foram realizadas novas 4 lavagens para remoção dos componentes não ligados desta fase do processamento laboratorial. Em seguida 200 µl de solução substrato foi adicionado em cada poço e incubado, com proteção de luz durante 30 minutos em temperatura ambiente. Para finalizar a reação, foi adicionado 50 µl de ácido sulfúrico nos poços para paralização da reação enzimática. A absorbância do substrato cromogênico de cada reação ocorrida nos poços foi observada em intervalo menor que 30 minutos da paralização da reação, com auxílio do espectrofotômetro a 450 nanômetros (nm) de comprimento de onda. Uma curva padrão foi utilizada para obtenção dos resultados. A quantidade total de leptina foi determinada em picogramas (pg), e o cálculo da concentração de cada amostra obtido da divisão da quantidade de leptina pelo volume da amostra (pg/µl). Sítios com níveis desta molécula abaixo do limite do kit receberam valor de zero pg. Os valores obtidos foram submetidos à análise estatística, por meio do software GraphPad Prism 5.0, sendo submetidos à avaliação pelos índices de ANOVA one-way, seguido de Tukey com valor

de significância ($p>0,05$) e pelos índices de Kruskal-Wallis seguido de Dunn ($p>0,05$).

Resultados

No grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis a média±desvio padrão (dp) de idade foi $49,36\pm 8,64$ anos, enquanto que no grupo diabéticos controlados apresentou $57,4\pm 6,20$ anos e $59,5\pm 12,10$ anos para o grupo diabético não-controlados. Não foi observada diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$), demonstrando, portanto, homogeneidade da idade entre os grupos.

Para avaliação da saúde perimplantar, foi realizado o índice de placa da região avaliada. Notou-se que o grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis apresentou menor presença de biofilme em comparação aos grupos avaliados, no entanto, não apresentou diferença estatística comparando aos demais grupos ($p=0,724$).

A profundidade a sondagem perimplantar foi mensurada entre os grupos e notou-se que no grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis apresentou maior profundidade a sondagem em comparação aos demais grupos, porém não foi observada diferença estatística ($p>0,05$).

O índice glicêmico foi mensurado entre os voluntários. A média±dp no grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis foi $77,25\pm 31,39$ mg/dL, apresentando diferença estatística entre os voluntários diabéticos controlados ($124\pm 5,12$ mg/dL) ($p<0,05$) e com os descontrolados ($205,3\pm 43,01$ mg/dL) ($p<0,001$). Também observou-se diferença estatística entre o grupo diabético controlado e descontrolado ($p<0,001$) (Tabela-1).

O índice de hemoglobina glicada (%) também foi avaliado entre os grupos. A média±dp no grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis foi $2,63\pm 2,11$, apresentando diferenças estatisticamente significantes entre os voluntários diabéticos controlados ($6,5\pm 0,70$) ($p<0,001$) e os descontrolados ($9,1\pm 1,10$) ($p<0,001$). Também observou-se diferença estatística entre os grupos com diabetes ($p<0,001$). Tais resultados podem ser observados na (Tabela 1).

Tabela 1: Apresenta condições clínicas e resultados laboratoriais dos três grupos participantes

	Controle	Diabéticos controlados	Diabéticos descontrolados
<i>Idade (anos)</i>	$49,36 \pm 8,64^a$	$57,40 \pm 6,20^a$	$59,5 \pm 12,10^a$
<i>Homens/Mulheres</i>	3/7	7/3	6/4
<i>Índice de placa (%)</i>	$0,09\pm 0,30^a$	$0,2\pm 0,42^a$	$0,1\pm 0,31^a$
<i>Profundidade do sulco perimplantar (mm)</i>	3 ± 0^a	$2,7\pm 0,67^a$	$2,5\pm 0,52^a$
<i>Glicemia em jejum (mg/dL)</i>	$77,35 \pm 31,39^a$	$124 \pm 5,12^b$	$205,3 \pm 34,01^c$
<i>HbA1c (%)</i>	$2,63 \pm 2,11^a$	$6,5 \pm 0,70^b$	$9,1 \pm 1,10^c$

Letras iguais ($p>0,05$) representando que não houve diferença estatística entre os grupos; letras diferentes ($p<0,05$) mostram a presença de diferenças estatísticas entre os grupos.

mm= medida em milímetros;

mg/dL= miligramas por decilitros;

HbA1c= exame de hemoglobina glicada.

Por fim, na avaliação da presença de leptina perimplantar, os voluntários do grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis apresentaram média \pm dp 36,31 \pm 2,69pg/mL. O grupo diabético controlado apresentou 37,75 \pm 3,95pg/mL e o grupo diabético descontrolado apresentou 36,12 \pm 1,59pg/mL. Diante disto, não foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados ($p>0,05$), (Figura 1).

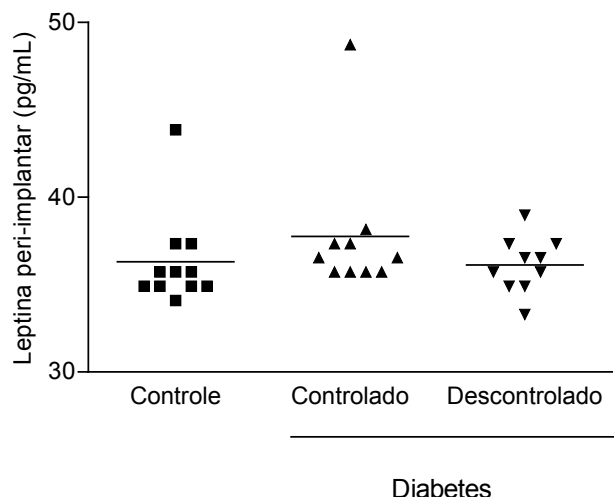


Figura 1: Avaliação da quantidade de Leptina perimplantar entre os grupos. ANOVA one-way, seguido de Tukey ($p>0,05$).

Discussão

Acredita-se que as alterações ocorridas, em consequência do diabetes, nos tecidos periodontais são semelhantes as que acometem os tecidos perimplantares. Dessa forma, estudos clínicos e laboratoriais relataram o efeito biológico negativos do diabetes na osseointegração (KOTSOVILIS; KAROUSSIS; FORMOUSIS, 2006; MOLON et al., 2012).

Apesar de alguns autores como (TAYLOR; MANZ; BORGNACKE, 2004) e Graves et al. (2006) afirmarem que o diabetes atua de forma negativa no processo de cicatrização, nesse estudo, nenhum dos pacientes diabéticos apresentou problemas de cicatrização clinicamente visível durante o período de acompanhamento pós operatório dos implantes osseointegrados. Assim nossos resultados vão de acordo com o estudo realizado por (DOWELL; OATES; ROBINSON 2007), no qual também não encontraram diferenças na taxa de sucesso dos implantes em indivíduos diabéticos pobremente controlados e indivíduos saudáveis.

A literatura é controversa com relação à taxa de sucesso envolvendo esse grupo de pacientes, enquanto alguns autores afirmam que os pacientes diabéticos apresentam taxas de sobrevivência dos implantes semelhantes aos encontrados nos pacientes saudáveis (MORRIS; OCHI; WINKLER, 2000; ABDULWASSAIE; DHANRAJANI 2002), outros relatam menores taxas causadas pela alteração do metabolismo ósseo (FIORELLINI et al., 2000), e alguns afirmam ainda que o pobre controle glicêmico seria responsável por causar retardo no tempo de cicatrização e menor estabilidade nos implantes observada em curto período de tempo (OATES et al., 2009). Em nosso estudo todos os pacientes diabéticos obtiveram sucesso na terapia com implantes osseointegrados, mesmo o grupo de pacientes diabéticos com pobre controle

glicêmico, durante o período de 1 ano de acompanhamento dos implantes observamos 100% na sobrevida dos mesmos, podendo assim afirmar que a taxa de sucesso dos implantes neste período é semelhante a encontrada em pacientes saudáveis conforme previamente relatada nos trabalhos de (MORRIS; OCHI; WINKLER, 2000) (ABDULWASSAIE; DHANRAJANI 2002).

A leptina atua como um importante modulador da resposta do hospedeiro frente a estímulos infecciosos e inflamatórios, desencadeando no sistema imune, o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de macrófagos (AHIMA; FLIER 2000). Considerando essa afirmação, alguns autores procuraram entender melhor o papel da leptina no periodonto (JOHNSON; SERIO 2001; BOZKURT et al., 2006; KARTHIKEYAN; PRADEEP 2007; GANGADHAR; RAMESH; THOMAS, 2011). Esses autores relataram direta relação entre o estado de saúde periodontal e a elevada concentração de leptina no tecido gengival sadio, sugerindo que essa adipocina poderia atuar como importante agente protetor do plexo dentogengival. Esse estudo, o qual até o momento é o único que se propôs a avaliar a concentração de leptina no fluido perimplantar de pacientes saudáveis e diabéticos tipo 2 controlados e descompensados, teve como premissa adequar a metodologia, de tal forma que variáveis como: idade dos participantes, presença de placa bacteriana, profundidade de sondagem do sulco perimplantar não pudessem interferir nos resultados obtidos com relação a concentração de leptina encontrada no fluido perimplantar e no estado de saúde dos participantes envolvidos. Assim, nessa pesquisa a taxa de leptina perimplantar encontrada nos participantes saudáveis e diabéticos foi muito semelhante, sem haver diferenças estatísticas significativas, porém nossos resultados mostram um valor na concentração de leptina 10 vezes menor que o encontrado no trabalho de Johnson e Serio (2001) o qual avaliou essa proteína dentro do tecido gengival sadio e doente obtido por biópsia.

A leptina tem sido correlacionada inversamente com a progressão da destruição periodontal, e até mesmo considerada a possibilidade desse hormônio estar desenvolvendo um papel protetor na reabsorção óssea ao redor de dentes (BOZKURT et al., 2006). Entretanto até o momento nenhum artigo foi publicado abordando a atuação desse hormônio sobre o tecido ósseo localizado ao redor de implantes osseointegrados. Segundo estudos realizados por Karthikeyan; Pradeep (2007), indivíduos periodontalmente saudáveis possuem níveis elevados de leptina no fluido gengival, já o grupo de pacientes com periodontite crônica, apresentou níveis menores de leptina no fluido gengival. Os resultados obtidos dos níveis de leptina no fluido peri-implantar de implantes em estado de saúde foram baixos, e com valores muito semelhante estatisticamente, independente da condição sistêmica apresentada pelos participantes (grupo de indivíduos sistemicamente saudáveis, diabéticos controlados e diabéticos descontrolados). Os valores encontrados em nosso estudo foram semelhantes aos observados nas amostras coletadas do fluido gengival do grupo de pacientes saudáveis que participaram da pesquisa de Zimmermann et al. (2012). Por outro lado esses dados podem levantar a hipótese de que a condição morfofisiológica dos tecidos localizados ao redor dos implantes, por ser diferente do periodonto, possa ter interferido quantitativa e qualitativamente, nos valores da leptina no fluido perimplantar, porém,

mais estudos envolvendo uma coleta de dentes e implantes nas mesmas condições poderiam ser importantes para elucidar tal hipótese. Outra hipótese pode levar a questionar o papel da leptina como modulador da remodelação óssea ao redor dos implantes dentais, uma vez que os parâmetros clínicos relacionados à profundidade de sondagem, ausência de sangramento, e perda de inserção óssea foram semelhantes entre os grupos estudados. Mesmo após 1 ano da instalação dos implantes os dados encontrados envolvendo tais parâmetros clínicos ao serem correlacionados com os níveis de leptina encontrada e a condição sistêmica de cada grupo foram estatisticamente semelhantes. Esses achados podem sugerir que em nosso trabalho no período de 1 ano após a instalação dos implantes dentais a condição sistêmica do diabetes não interferiu clinicamente na condição de saúde encontrada nos implantes osseointegrados.

Conclusão

Nas condições em que essa pesquisa foi realizada, pode-se concluir que:

Mesmo com variações da condição sistêmica dos participantes envolvidos nesse estudo, quando em estado de saúde perimplantar, os níveis de leptina encontrados foram estatisticamente semelhantes nos três grupos (pacientes sistemicamente saudáveis, pacientes diabéticos tipo 2 compensados e para pacientes diabéticos tipo 2 descompensados).

Referências

ABDULWASSIE, H.; DHANRAJANI, P. J. Diabetes mellitus and dental implants: a clinical study. *Implant Dent.* v.11, n. 1, p. 83-86, 2002.

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. Dent. J.* v. 25, p. 229-235, 1975.

AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Leptin. *Annual. Rev. Physiol.* v. 62, p. 413-437, 2000.

BALDOCK, P. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Horm Res Paediatr.* v.76 Suppl 1, p. 7-11, 2011.

BOZKURT, F. Y. et al. Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis with long-term and Heavy Smoking. *J. Periodontol.* v.77, p. 634-640, 2006.

BUSER, D. et al. Basic surgical principles with ITI implants. *Clin Oral Implant Res.* v. 11, p. 59-68, 2000.

DOWELL, S.; OATES, T. W.; ROBINSON, M. Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *J Am Dent Assoc.* v. 138, p. 355-361, 2007.

ESPALLARGUES M. et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteopor Int.* v. 12, p. 811-822, 2001.

FAGGIONI, R.; FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J.* v. 15, p. 2565-2571, 2001.

FERREIRA, S. D. et al. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* v. 33, n.12, p. 929-935, 2006.

FIORELLINI, J. P. et al. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* v. 20, p. 366-373, 2000.

GANGADHAR, V.; RAMESH, A.; THOMAS, B. Correlation between leptina and the health of the gingiva: A predictor of medical risk. *Indian J Dent Res.* v. 22, p. 527-541, 2011.

GRAVES, D. T. et al. Diabetes enhanced inflammation and apoptosis-impact on periodontal pathology. *J Dent Res.* v. 85, p. 15-21, 2006.

JOHNSON, R. B.; SERIO, F. G. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol.* v. 72, p. 1254-1257, 2001.

KARDESLER, L. et al. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J. Periodontol.* v. 81, p. 24-33, 2010.

KARTHIKEYAN, B. V.; PRADEEP, A. R. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J. Clin. Periodontol.* v. 34, p. 467-472, 2007.

KOTSOLVILIS, S.; KAROUSSIS, I. K.; FORMOUSIS, I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animal and patients. *Clin Oral Implant Res.* v. 17, p. 587-599, 2006.

MOLON, R. S. et al. Impact of diabetes mellitus and metabolic control on bone healing around osseointegrated implants: removal torque and histomorphometric analysis in rats. *Clin. Oral Impl. Res.* v. 00, p. 1-7, 2012.

MOMBELLI, A.; CIONCA, N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implant Res.* v. 17, p. 97-103, 2006.

MORRIS, H. F.; OCHI, S.; WINKLER, S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: Placement to 36 months. *Ann Periodont.* v. 5, p.157-165, 2000.

OATES, T. W. et al. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res.* v. 88, n. 4, p. 367-371, 2009.

OIKARINEN, K.; RAUSTIA, A. M.; HARTIKAINEN, M. General and local contraindications for endosseal implants-an epidemiological panoramic radiograph study in 65-year

old subjects. **Comm. Dent. Oral. Epidem.** v. 23, p. 114-118, 1995.

RETZEPI, M.; DONOS, N. The effect of diabetes mellitus on osseous healing. **Clin Oral Implant Res.** v. 7, p. 673-681, 2010.

TAYLOR, G. W.; MANZ, M. C.; BORGNAKKE, W. S. Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss: a review of the literature. **Comp of Continu Edu in Dent.** v. 25, p.178-179, 2004.

VON WILMOWSKY, C. et al. Diabetes mellitus negatively affects peri-implant bone formation in the diabetic domestic pig. **J Clin Periodont.** v. 38, p. 771-779, 2011.

YILMAZ, Z.; ILCOL, Y. O.; ULUS, I. H. Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. **Crit Care Med.** v. 36, n. 3, p. 828-833, 2008.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. **Nat.** v. 372, p. 425-432, 1994.

ZIMMERMANN, G. S. et al. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight Individuals with chronic periodontitis. **J Periodontol.** v. 84, n. 5, p. 624-633, 2013.